

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Colite microscópica como causa de diarreia crónica

Ana Isabel Ferreira Brochado

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Colite microscópica como causa de diarreia crónica

Ana Isabel Ferreira Brochado

Orientado por:

Dr.ª Paula Moura dos Santos

JANEIRO'2017

RESUMO

A colite microscópica é uma doença de foro inflamatório, cuja prevalência tem vindo a aumentar. A sua etiopatogénese poderá ter como base múltiplos fatores, como predisposição genética, alterações do foro autoimune, infeções, má absorção de ácidos biliares, disfunção da barreira epitelial e até indução por fármacos como os anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da bomba de protões e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Os fatores de risco associados à colite microscópica são o sexo feminino, idade avançada, diagnóstico de doenças autoimunes e o tabaco. Os sintomas mais frequentemente associados são a diarreia crónica aquosa não sanguinolenta com perda ponderal, fadiga, dor e distensão abdominal. A maioria dos casos tem um curso auto-limitado, sendo uma pequena percentagem intermitente ou até contínua. O diagnóstico definitivo baseia-se nas características histológicas estabelecidas para cada uma das entidades englobadas pela Colite Microscópica, a Colite Colagenosa e a Colite Linfocítica. Os dados laboratoriais e imagiológicos habitualmente são normais.

Poderá ser confundida com patologias infecciosas, endócrinas, distúrbios de absorção, doenças inflamatórias ou funcionais. O tratamento atualmente mais aceite para a remissão do quadro é o budesonido oral durante 6 a 8 semanas. A maioria dos casos resolve e não necessita de terapêutica de manutenção. O uso de terapêutica anti-TNF α nas situações de doença ativa severa e refratária à terapêutica com budesonido é ainda pouco consensual. Contudo, a presença aumentada de TNF α como pró-inflamatório poderá estar na génese da lesão intestinal observada nos doentes com CM e, como os fármacos anti-TNF α já são usados no tratamento de DII, alguns autores sugerem a sua utilização como alternativa potencialmente eficaz, sendo necessária evidência científica de qualidade.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

PALAVRAS-CHAVE: Colite Microscópica (CM); Colite Linfocítica (CL); Colite Colagenosa (CC); Budesonido; Anti-Fator de Necrose Tumoral (Anti-TNF).

ABSTRACT

Microscopic colitis is an inflammatory disease, which prevalence has been rising in the last few decades. Its pathogenesis is possibly related with multiple factors such as genetic predisposition, exacerbated autoimmune response, infections, biliary acid malabsorption, epithelial barrier dysfunction and induction by non-steroid anti-inflammatory drugs, pump proton inhibitors or selective serotonin reuptake inhibitors. There are also some risk factors associated with microscopic colitis like being an elderly female, other autoimmune diseases and smoking. Frequently, the major symptom is chronic watery non-bloody diarrhea but people can also have weight loss, abdominal pain and distension. Usually the disease has a limited course and not very often, some cases are intermittent or even continuous. The definitive diagnostic is based on well established histological characteristics for each entity, Collagenous Colitis and Lymphocytic Colitis. Laboratory and imagiological findings are normal.

This pathology can be misdiagnosed and interpreted as an infectious disease, endocrine and malabsorption disorders, inflammatory bowel disease or irritable bowel syndrome. The most well studied treatment for inducing remission is oral budesonide, 9mg/daily, during six or eight weeks and, in some cases, the disease reappears and patients end up needing maintenance therapy. TNF α factor is a pro-inflammatory element increased in these patients, as well in Chron's Disease and Ulcerative Colitis. Nevertheless, there isn't enough scientific evidence proving that Anti-TNF α drugs can be used for treating severe and refractory microscopic colitis. Meanwhile, studies are being developed to clear if there's a real benefit.

The opinion expressed in this article is from the autor, not FML.

KEYWORDS: Microscopic Colitis (MC); Lymphocytic Colitis (LC); Collagenous Colitis (CC); Budesonide; Anti-Tumor necrosis factor (Anti-TNF).

MÉTODOS DE REVISÃO

A redação deste artigo de revisão teve por base informação recolhida a partir de uma pesquisa bibliográfica *online*. Para este efeito, foram utilizadas bases de dados eletrônicas como a PubMed e B-on. Os artigos selecionados estão limitados a um período de 17 anos,

desde 1999 até 2016 e foram aplicadas várias associações de palavras, nomeadamente: Microscopic Colitis; Lymphocytic Colitis; Collagenous Colitis; Chronic Diarrhea; Microscopic Colitis Treatment; Inducing Remission with Budesonide; Microscopic Colitis Pathogenesis. Os artigos encontrados foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema. As referências bibliográficas derivadas da pesquisa inicialmente realizada permitiram o acesso a artigos adicionais relevantes para a elaboração deste artigo de revisão e a sua elaboração foi realizada com recurso ao programa Mendeley, utilizando o modelo Nature.

CONTEÚDO

Abreviaturas.....	6
Introdução.....	8
Epidemiologia.....	9
Etiopatogénese.....	10
Genética.....	12
Resposta Autoimune.....	12
Fatores Endoluminais.....	13
Disfunção da Barreira Epitelial.....	16
Diagnóstico.....	17
Clínico.....	17
Laboratorial.....	17
Endoscópico.....	18
Histopatológico.....	18
Diagnóstico Diferencial.....	21
Terapêutica.....	21
Indução da Remissão.....	22
Manutenção.....	23
Prognóstico.....	23
Conclusão.....	25
Agradecimentos.....	26
Referências Bibliográficas.....	27

ABREVIATURAS

- Agentes Antidiarreicos (AA);
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA);
- Anticorpos antinucleares (ANA);
- Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)
- Antígeno Leucocitário Humano (HLA);
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs);
- Artrite Reumatóide (AR);
- Ciclo-oxigenase (COX);
- Colite Colagenosa (CC);
- Colite Linfocítica (CL);
- Colite Microscópica (CM);
- Colite Ulcerosa (CU);
- Descarboxilase do ácido glutâmico (GAD);
- Diabetes Mellitus (DM);
- Doença de Crohn (DC);
- Doença Inflamatória Intestinal (DII);
- Fator de Necrose Tumoral (TNF);
- Fator Nuclear (NF);
- Forma induzível do óxido nítrico sintetase (iNOS);
- Imunoglobulina (Ig);
- Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs);
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs);
- Interferão (IFN);
- Interleucina (IL);
- Má Absorção de Ácidos Biliares (MAB);
- Metaloproteinase (MMP);
- Proteína C-Reativa (PCR);
- Serotonina (5HT);

- Síndrome de Cólon Irritável (SCI);
- Síndrome de Sjögren (SS);
- Tireoperoxidase (TPO);

INTRODUÇÃO

A diarreia crônica afeta cerca de 4-5% da população Ocidental, 7-14% da população idosa e é uma causa comum de consulta com o médico de Família, médico de Medicina Interna ou até referência a um Gastroenterologista.^{1,2} A Colite Microscópica (CM) é uma das patologias que poderá estar na base da sua explicação, apesar da sua definição e etiologia ainda não serem universalmente claras. Anteriormente era considerada uma doença rara mas verificou-se um aumento da sua prevalência nos últimos anos.

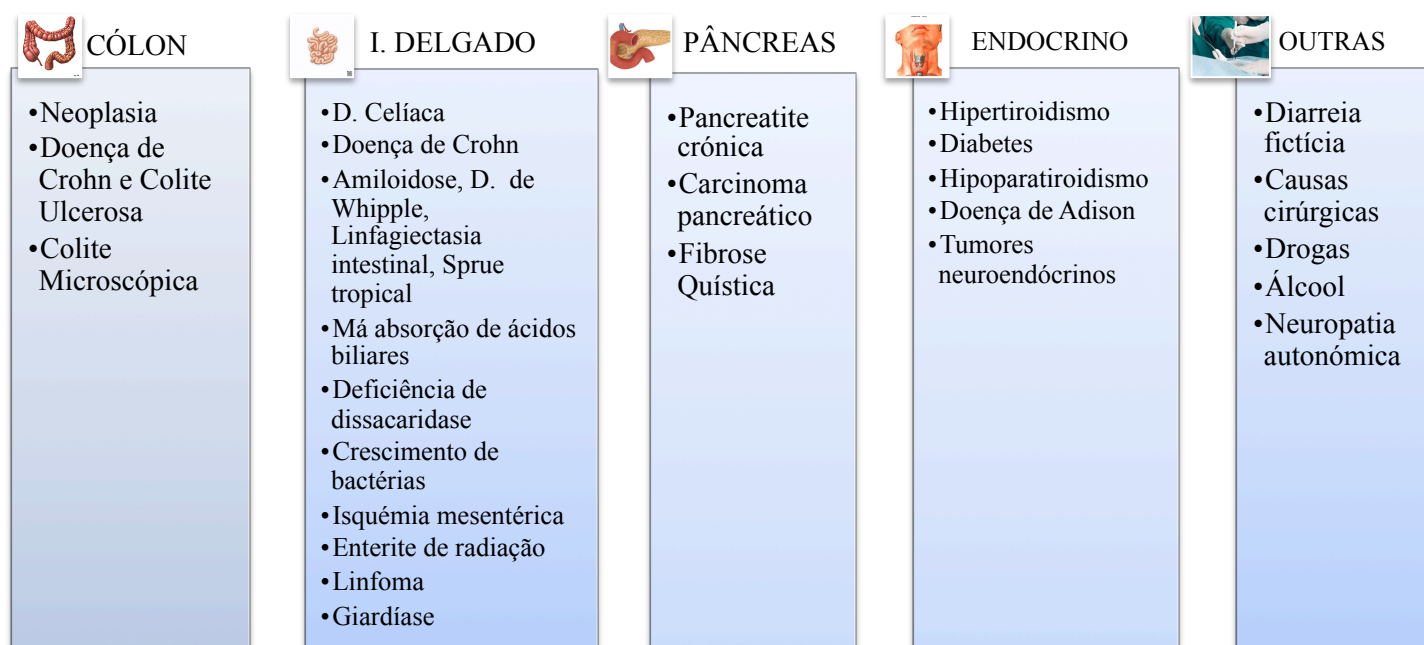


Figura 1- Diagnóstico Diferencial de Diarreia Crônica.
Adaptado de Temmerman F., Baert F. (2010)²

Em 1976, Lindstrom descreveu o caso clínico de uma mulher com diarreia aquosa crônica, mucosa retal macroscopicamente normal e uma banda colagenosa subepitelial espessada ao microscópio, definindo esta entidade como Colite Colagenosa (CC). Treze anos mais tarde, Lazenby *et al.* introduziu o termo de Colite Linfocítica (CL) através de uma publicação detalhada das suas características histológicas, que permitiu classificá-la como distinta da CC.³ Assim, a CM tornou-se uma designação mais abrangente destas duas entidades, CC e CL, caracterizadas clinicamente por diarreia aquosa não sanguinolenta persistente, com mucosa normal na avaliação por colonoscopia, sem alterações radiológicas, mas características histológicas díspares.⁴

A CC e CL são consideradas doenças do espectro das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), porém com evidentes diferenças ao nível do diagnóstico, quando

equiparadas a patologias como a Doença de Crohn (DC) ou a Colite Ulcerosa (CU). Existem ainda algumas teorias que defendem a possibilidade da CC e CL serem diferentes pontos de evolução da mesma patologia, devido à presença de algumas características histológicas comuns entre si, como a infiltração de células inflamatórias e além disso, existem alguns casos raros de transformação de CC para CL e vice-versa.⁵⁻⁷ O mesmo também se verificou para DC ou CU.⁷ Todavia, ainda existe falta de informação relativamente às mudanças histológicas que ocorrem no decorrer da doença para se poder avaliar corretamente estes casos.

Este artigo de revisão tem como principal objetivo uma exposição dos dados referentes à epidemiologia, etiopatogénese, diagnóstico, tratamento e prognóstico da Colite Microscópica, recorrendo à evidência científica mais recente, publicada até à data. Dado tratar-se de uma doença muitas vezes considerada como diagnóstico de exclusão ou até confundida com outras patologias funcionais como o Síndrome de Cólon Irritável (SCI)^{8,9}, torna-se essencial ter um conhecimento atualizado deste tema para evitar que o processo de identificação da mesma seja moroso e consequentemente prejudicial para o doente.

EPIDEMIOLOGIA

A CM, apesar de ser considerada uma doença incomum, tem vindo a aumentar nos últimos 20 anos, não se sabendo ao certo se devido a um verdadeiro aumento ou a um maior grau de alerta dos médicos para esta patologia.¹⁰ É diagnosticada essencialmente na média de idades dos $61.1 \pm 6,5$ anos, com um pico de incidência além dos 70 anos, apesar de terem sido descritos alguns casos de CC em idade pediátrica. Nestes casos, os sintomas apresentados foram atípicos em relação ao padrão considerado para os adultos, com casos de obstipação e alternância entre obstipação e diarreia; sem perda ponderal marcada; maior percentagem de doenças autoimunes (Doença Celíaca) e biópsias normais, mas que por si só não excluíram o diagnóstico.¹¹ Além disso, alguns estudos epidemiológicos mostram que esta patologia pode chegar a ser tão comum como uma das DII clássicas.^{10,12}

É encontrada maioritariamente em mulheres, tanto na CC como CL, apesar de vários estudos demonstrarem que não existe diferenças entre géneros na CL.^{12,13} Está ainda descrito que o avanço da idade é o principal responsável pelo aumento do risco de aparecimento da mesma.^{14,15}

Relativamente à CC, no Norte da Europa (Suécia, Dinamarca e Islândia) e na América

do Norte (Canadá e Estados Unidos da América), a incidência varia entre 5,2 a 10,8 casos por 100 000 habitantes/ano. Quanto à CL, varia entre 4 a 19 casos por 100 000 habitantes/ano.¹⁰⁻

¹² Espanha é o único país a Sul da Europa do qual existem registos. Os valores de incidência são inferiores a 1-2,9 casos e 2,3-16 casos por 100 000 habitantes/ano, para a CC e CL, respetivamente, e por isso, não é possível garantir que possa haver uma tendência entre regiões, no sentido Norte-Sul.^{10-12,16} Contudo, existem autores que afirmam que a CM é mais frequente nos países nórdicos, mais frios, especulando até que a vitamina D possa ter um papel preponderante na patogénese da doença, apesar de não confirmado.¹⁷

As exceções entre os países estudados na Europa tratam-se da Holanda e da França. Na Holanda, verificaram-se valores mais baixos (1,8 e 1,3 por 100 000 habitantes/ano, para a CC e CL, respetivamente) comparativamente ao Norte da Europa, podendo esse facto dever-se a uma menor susceptibilidade genética e à influência de factores ambientais e estilo de vida.¹⁸ Além disso, o estudo desenvolvido em França, mostrou valores muito semelhantes aos encontrados no Norte da Europa e América do Norte para a CC, enquanto que para a CL os valores foram mais próximos de Espanha.¹⁵

Importa ressaltar que, por vezes, poderão existir diferenças significativas entre os vários estudos epidemiológicos. Isto deve-se ao surgimento de dúvidas por parte dos patologistas na análise das biópsias, por observação de características atípicas ou dificuldade em estabelecer critérios rigorosos que distinguem as duas entidades, CC e CL. Assim, o diagnóstico definido poderá não estar correto, enviesando os resultados do estudo e sua posterior interpretação.

ETIOPATOGENESE

Ainda não existem informações claras acerca da etiologia da CM. Acredita-se que, na maioria dos casos, esta será provavelmente multifatorial, secundária a uma reação imune anormal, que ocorre em indivíduos predispostos. É despoletada por diferentes fatores endoluminais como infeções, fármacos, autoimunidade e/ou ácidos biliares.¹⁹

São vários os **fatores de risco** correlacionados com o aparecimento da CM, nomeadamente o sexo feminino, idade avançada, existência de doença autoimune concomitantemente e diagnóstico passado ou presente de neoplasia e transplante de órgão sólido.^{9,20}

O consumo de tabaco é um fator de risco modificável. Vários estudos foram realizados com o intuito de perceber qual a sua relação com o diagnóstico de CM. O risco de

desenvolvimento desta patologia era maior em ex-fumadores e fumadores, sendo mais proeminente nos últimos e afetando ambos os gêneros de igual forma.²¹ Um dos estudos concluiu que a percentagem de indivíduos fumadores era muito maior em doentes com CC comparativamente à população controlo, demonstrando também que a doença tinha tendência para aparecer dez anos mais cedo nestes, apesar de não ter influência no curso da doença subsequentemente.¹⁶ Outros estudos fizeram comparações entre dois grupos de fumadores, com e sem doença, descrevendo um maior risco de associação do tabaco com a CC do que com CL.^{12,22,23}

Existem ainda poucos dados relativamente ao álcool em doentes com CM, não se podendo definir com certeza o seu consumo como fator de risco. Contudo, o etanol e seus metabolitos são conhecidos por provocarem alterações na permeabilidade do intestino delgado e cólon, podendo assim contribuir para os mecanismos na base do desenvolvimento da CM. Por outro lado, estudos apontam que um elevado consumo de álcool pode ser deletério, aumentando a atividade da doença, mas uma ingestão menor pode ter um papel protetor.^{17,20}

Em alguns casos, os doentes com CM poderão ter disfunções anoretais associadas, o que poderia ser considerado como causa para o desenvolvimento da diarreia. Contudo, estudos aplicados em doentes com CC ativa, não revelaram hipersensibilidade retal ou disfunção anal tendo, pelo contrário, maior pressão ao nível dos esfíncteres quando comparada com controlos saudáveis.^{11,19}

Outros autores defendem ainda a possibilidade de associação entre a patogénese da CM e as reações de alergia alimentar, tendo em conta as características histológicas, clínica e resposta terapêutica aos corticóides observada nestes doentes.²⁴

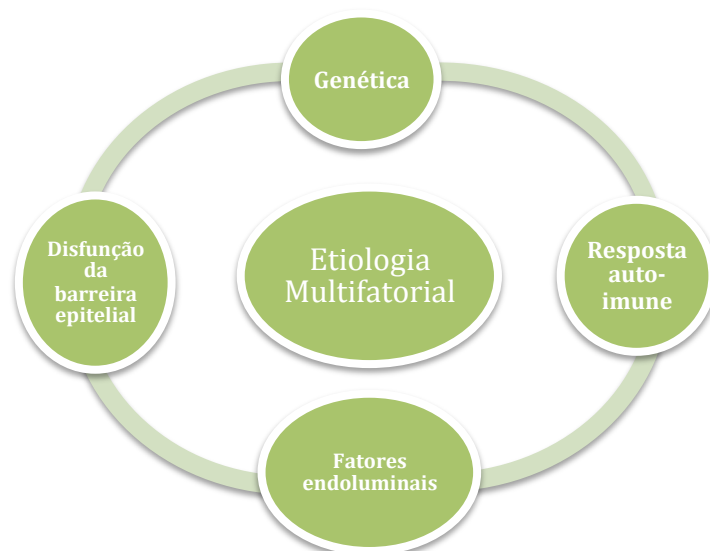


Figura 2- Ilustração dos componentes envolvidos na etiologia da Colite Microscópica.

▪ GENÉTICA

Alguns casos familiares de CM foram reportados, apesar de serem escassos e essencialmente focados em 2 membros da família. Além disso, existe evidência que corrobora a predisposição da sensibilidade à inflamação gastrointestinal nos indivíduos com CM, visto que 12% tem história familiar de Doença Celíaca ou DII.^{13,16,17}

Estudos apontam para uma associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) nos doentes com CL, nomeadamente o HLA-DQ1 e DQ3, tal como o HLA-DQ2, também presente na Doença Celíaca e com uma prevalência de cerca de 64%, podendo assim existir algumas semelhanças na sua patogénese.¹⁹ Tanto a CC como a CL, estão relacionadas com o haplotipo HLA-DR3-DQ2 e com o alelo Fator de Necrose Tumoral (TNF) 2.

Além disso, existe uma elevada prevalência de polimorfismos no gene do TNF α nos doentes com CM e variações no gene da metaloproteinase (MMP)-9 apenas nos doentes com CC.^{13,25} Outro gene foi também mencionado em alguns doentes com CM, tal como o gene da interleucina (IL)-6-174, em que na presença dos genótipos GG e G, há um aumento de produção de IL-6 que contribui para uma resposta pró-inflamatória da mucosa intestinal.^{19,25} Outro estudo revelou que a serotonina (5-HT), já conhecida como tendo um papel fisiológico preponderante na regulação da motilidade intestinal e secreção, poderá relacionar-se também com a patogénese da CM.²⁵

▪ RESPOSTA AUTOIMUNE

A concomitância de doenças autoimunes como a Doença Celíaca, Artrite Reumatóide (AR), disfunção tiroideia e Diabetes Mellitus (DM) em doentes com CM tem suscitado a teoria de que esta poderá também ser considerada uma patologia do foro autoimune. A predominância da CM em mulheres de meia-idade é igualmente um fator que fortalece essa teoria. Alguns autores defendem que os estrogénios e a progesterona possuem propriedades anti-inflamatórias e protetoras da barreira epitelial em ratos com colite induzida. Assim, o decréscimo destas hormonas na menopausa poderá ser a principal razão para o pico de incidência de CM ocorrer aos 60 anos.^{15,17}

Por outro lado, apesar do desenvolvimento de estudos para identificação de auto-anticorpos patognomónicos desta patologia, como os anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA), anticorpos *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) imunoglobulina (Ig)G, anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e

anti- tireoperoxidase (TPO), os resultados não foram conclusivos, pelo que não existem de momento, anticorpos específicos como possíveis definidores de doença.^{26,27}

Tanto a CL como a CC, não só têm uma infiltração primária de células T, como também de outras células, que permitem o recrutamento de diversas citocinas e respetivos receptores, comprovadamente elevadas na DC e CU. Exemplo disso são as células T CD8⁺, células T CD3⁺, células Th1, eosinófilos, neutrófilos, mastócitos e macrófagos.^{19,25,28}

Tabela 1- Associação entre as células e as diferentes citocinas por si produzidas.
Adaptado de GÜnaltay *et al.* (2014)

CXCL9, CXCL10, CXCL11, CX ₃ CL1 e CX ₃ CR1	Células T CD8 ⁺ e Th1
CXCL8	Neutrófilos
CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL22	Eosinófilos
IL-23	Macrófagos

A expressão de ciclo-oxigenase (COX)-2, IL-17, factor nuclear (NF)-κB e interferão (IFN)-γ também se encontra aumentada, com a particularidade dos valores de COX-2 e da forma induzível do óxido nítrico sintetase (iNOS) na CC serem mais elevados do que na CL.²⁹ Todos estes componentes, aliados às células TCD8⁺ presentes em grande maioria (comparativamente às CD4⁺), propiciam uma reativação mais rápida e amplificada da produção descontrolada e excessiva de citocinas, gerando uma resposta inflamatória intestinal crónica.

A expressão do TNF-α apenas foi investigada em dois estudos, que demonstraram o seu aumento em doentes com CM. Este é o mediador pró-inflamatório melhor conhecido nas DII, libertado por macrófagos ativados e células T, desencadeando uma ação em cadeia de mediadores celulares que levam à lesão intestinal. Por esta razão, os fármacos anti-TNFα têm sido usados na última década para o tratamento de DII refratárias ao tratamento convencional e mais recentemente, também aplicados no tratamento da CM.²⁹

▪ FATORES ENDOLUMINAIS

Também os fatores endoluminais parecem ter um papel crucial na patogénese da CM. As infeções por espécies de *Yersinia*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* e *Aeromonas hydrophyla* foram alguns dos casos estudados, especialmente em doentes com CC. Como os sintomas podem surgir de forma súbita em 25% dos casos e por vezes,

respondem à terapêutica antibiótica, colocou-se a hipótese de que estas infeções, prévias ao diagnóstico, pudessem servir de estímulo para o seu desenvolvimento.^{11,30,31} Muitas vezes, o *timing* das infeções crónicas por estes agentes é desconhecido, podem ser difíceis de detetar e por isso, raramente as coproculturas são positivas.

Por outro lado, a realização de uma ileostomia, com o consequente desvio do trânsito intestinal, resulta num desaparecimento dos achados clínicos e histológicos característicos da CC. Aliado a isto, existem estudos que comprovam uma alteração na dinâmica das citocinas durante este processo, com restabelecimento da função de barreira da mucosa e da sua permeabilidade.³²

A própria microbiota de vários doentes com doenças imunomediadas pode estar alterada. Estudos mostraram uma diminuição da bactéria *Akkermansia spp* nos doentes com CM comparativamente a indivíduos saudáveis, sendo o decréscimo ainda mais marcado nos doentes fumadores.³³ Esta é uma das bactérias mais prevalentes no cólon e com um papel protetor do epitélio contra material fecal possivelmente tóxico.

Relativamente à má absorção de ácidos biliares (MAB), existem estudos em modelos animais e doentes com ressecção do íleon, onde se fez a infusão de ácidos biliares e se demonstrou o surgimento de diarreia.¹⁹ Outros estudos revelaram uma associação da MAB com a CL em 60% e doentes com CC em 44%. Para além disso, outros autores referem alterações morfológicas no íleon terminal, como a atrofia das vilosidades, inflamação e depósitos de colagénio nos doentes com MAB.¹¹ Apesar disso ainda não existem dados suficientes para determinar se esta é a causa ou se é secundária à CM, não existindo também relação entre a colecistectomia e o aparecimento da CM. A corroborar a ideia que a MAB poderá ser responsável pela patogénese da CM, em alguns casos o tratamento com colestiramina, para além de propiciar a ligação a sais biliares, também neutraliza as toxinas das bactérias, proporcionando assim uma maior eficácia e melhorando a clínica dos doentes com CM.^{16,17}

Diversos fármacos foram estudados em doentes com CM, existindo algumas categorias com maior probabilidade de estarem relacionadas com o aparecimento da patologia em indivíduos com predisposição. Contudo, o facto desta doença ser tão pouco frequente, quando comparada com a elevada utilização destes fármacos, torna mais improvável a possibilidade da indução da CM por fármacos ser exclusivamente uma entidade.³⁴ Além disso, os doentes com CM têm, na sua grande maioria, outras patologias que podem requerer o uso de diferentes terapêuticas, dificultando a sua evicção; e a diarreia

pode também ser um efeito adverso dos mesmos e assim camuflar a sua verdadeira origem.³⁵

Os fármacos mais frequentemente associados a esta entidade são os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs). Em alguns casos, os sintomas e as alterações histológicas desapareceram com a cessação da toma destes fármacos e reapareceram com a re-exposição.²¹ O mecanismo pelo qual estes fármacos induzem a CM é ainda pouco claro: uma possível reação idiossincrática, diretamente pela sua atividade farmacológica ou indiretamente pela alteração da colonização gastrointestinal por microorganismos.²² Também a dose em que são administrados, o intervalo de tempo da sua toma e associações entre eles podem influenciar a sua ação sobre o trato gastrointestinal.

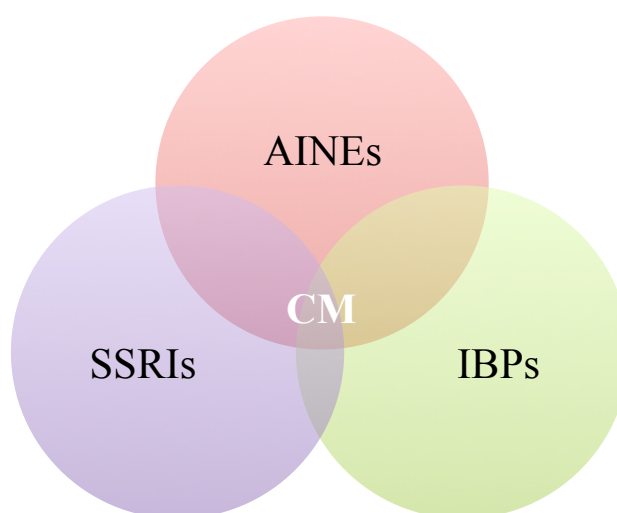


Figura 3- Fármacos relacionados com a Colite Microscópica.
Adaptado de Verhaegh B. *et al.* (2016)³⁶

Estudos demonstraram que o uso recorrente e recente de AINEs e IBPs em concomitância acarreta um maior risco de CM, especialmente durante o período contínuo de 4 a 12 meses, quando comparado com indivíduos que nunca os usaram.³⁶⁻³⁸ Alguns casos foram relatados relativamente ao uso de Topiramato e Carbamazepina e posterior diagnóstico de CM nesses doentes. Ambos têm diferentes mecanismos de ação mas têm em comum o facto de bloquearem os canais de sódio, contribuindo assim para o aparecimento da diarreia.²²

Assim, mesmo que as informações acerca deste tópico sejam controversas, é sempre importante fazer uma revisão da terapêutica do doente, perceber quais os seus possíveis efeitos adversos, procurar alternativas relativamente ao uso de AINEs e esclarecer potenciais riscos associados à CM com a utilização de determinados fármacos.

DISFUNÇÃO DA BARREIRA EPITELIAL

De acordo com alguns estudos, existe uma disfunção da barreira epitelial no cólon de doentes com CM, preservando a do intestino delgado. A permeabilidade paracelular nos doentes com CC está aumentada, devido a uma redução da expressão de ocludina e claudina-4, originando assim uma diminuição da resistência do epitélio.¹⁹ Outro elemento possivelmente alterado são os fibroblastos, com formação de colagénio subepitelial e sua respectiva acumulação. Estudos apontam para uma alteração no colagénio presente na mucosa, com predomínio do tipo VI¹², enquanto outros autores referem uma acumulação do colagénio tipo I e III³⁹, numa tentativa de reparação da mucosa. Além disso, foram mencionados casos com um aumento dos miofibroblastos na zona pericriptal e de tenascina, com a respectiva disfunção dessa área, em doentes com CC mas não com CL.^{39,40}

Por último, um estudo que envolveu doentes com CC e CL conseguiu identificar disfunção ao nível da barreira epitelial e do transporte de sódio, sem esclarecer se essas alterações são consequência direta da doença ativa, se são transitórias ou naturalmente presentes.¹³

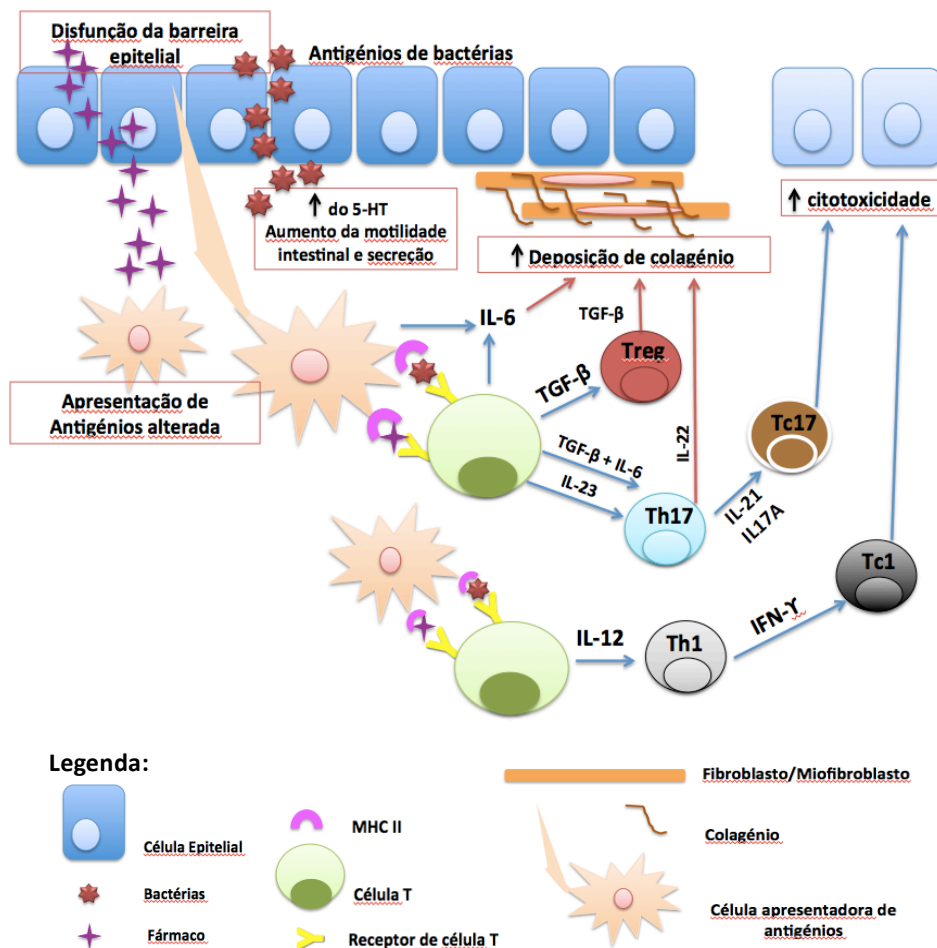


Figura 4- Esquema ilustrativo dos vários elementos envolvidos na patogénese da Colite Microscópica Adaptado de Pisani L. *et al.* (2016)²⁵

DIAGNÓSTICO

▪ CLÍNICO

O sintoma mais comum nos doentes com CM é a diarreia aquosa não sanguinolenta, com uma frequência de 4-9 defeções diárias, por vezes com episódios noturnos e incontinência associados.^{41,42} O seu início é súbito em 25% dos casos e por isso, é frequentemente confundida com diarreia infecciosa. Para além disso, os doentes referem perda ponderal, fadiga, dor e distensão abdominal e flatulência.^{41,43} Raramente podem existir casos de doentes com obstipação ou até mesmo sem diarreia.^{24,44} Este quadro sintomático pode existir meses antes do paciente procurar o médico para esclarecimento do mesmo. Todavia, nos últimos anos, tem-se observado uma diminuição do intervalo de tempo entre o início dos sintomas até ao seu diagnóstico, dado o crescente conhecimento que existe sobre a CM e a realização de biópsias durante a colonoscopia, mesmo quando a mucosa é normal.

Raramente, poderão existir casos de complicações nos doentes com CC, nomeadamente perfurações do cólon, após realização de colonoscopia ou até espontaneamente.⁴¹

Paralelamente, os doentes com CM têm muitas vezes doenças do foro autoimune, com diagnóstico prévio. Alguns exemplos destas são a Doença Celíaca, patologia tiroideia, DM, AR e Síndrome de Sjögren (SS), sendo a primeira mais estudada^{41,45}. Deverá sempre excluir-se a Doença Celíaca como potencial causa da diarreia. Para além destas patologias, não existem dados relativos à presença de doenças autoimunes ao nível do fígado, contrariamente ao que acontece na DC e CU.⁴¹

▪ LABORATORIAL

Na grande maioria dos casos as análises laboratoriais são normais, à excepção da velocidade de sedimentação dos eritrócitos e proteína C reativa (PCR) que podem encontrar-se ligeiramente aumentadas e foram descritos alguns casos com anemia ligeira e hipoalbuminémia.^{41,43} Não são normalmente encontrados microrganismos nas coproculturas realizadas a estes doentes, excluindo-se o componente infeccioso como gerador de doença.

Nos doentes com CC, os infiltrados de granulócitos eosinofílicos são células pró-inflamatórias com a capacidade de libertar proteínas citotóxicas como a proteína X eosinofílica e a proteína catiónica eosinofílica fecal. Um estudo revelou que estas estavam

elevadas em 67% e 92% dos doentes com CC, respetivamente. Além disso, os dois marcadores estavam diminuídos após tratamento com budesonido.⁴¹

A calprotectina fecal está frequentemente aumentada em doentes com DII e pode correlacionar-se com a atividade clínica da doença. Desta forma poderia servir para diferenciar doentes com DII e Síndrome de Cólon Irritável (SCI) e possivelmente com CM. Porém os resultados de um estudo realizado nesse âmbito não foram suficientes para tornar este marcador como um auxiliar de diagnóstico dos doentes com CM.^{46,47} Outros marcadores de doença foram também testados, tais como os p-ANCA, ASCA e lactoferrina fecal mas os dados encontrados não foram consistentes, não servindo assim para efeitos diagnósticos atualmente.^{41,44,48}

▪ ENDOSCÓPICO

A técnica normalmente utilizada é a colonoscopia, por permitir biópsias de todo o cólon e também permite excluir outro tipo de patologias que podem existir concomitantemente. A sigmoidoscopia é considerada insuficiente, principalmente nos doentes com CC, por não ser possível a biópsia dos locais onde mais frequentemente se encontram alterações (cólon transversal e ascendente) e os resultados da área retal e cólon sigmoideu serem habitualmente normais.^{41,48,49} Uma das técnicas que poderá ser utilizada no futuro com o intuito de facilitar o diagnóstico *in vivo* de CM é a Endomicroscopia Focal a Laser, sendo necessário aperfeiçoar a técnica e procurar aplicar em estudos clínicos.⁴¹

Habitualmente, os exames radiológicos ou endoscópicos são normais, apesar de existirem alguns relatos de doentes com alterações ao nível da mucosa, com eritema, edema ou padrões vasculares anormais.^{41,49,50}

▪ HISTOPATOLÓGICO

O diagnóstico de CM tem por base resultados histológicos recolhidos em biópsias realizadas durante a colonoscopia, em doentes com indicação para investigação da diarreia.

Os critérios diagnósticos aplicados pelos patologistas, apesar de não consonantes entre todos, são geralmente aceites como sendo os seguintes:^{49,51,52}

Tabela 2- Características histológicas relativas à Colite Colagenosa e Colite Linfocítica, respetivamente.
Adaptado de Langner C. *et al.* (2015)

Colite Colagenosa	Colite Linfocítica
Banda subepitelial de colagénio $\geq 10 \mu\text{m}$ de espessura	Aumento do número de linfócitos intraepiteliais ≥ 20 por 100 células epiteliais
Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (não tão exuberante como na CL)	Epitélio vacuolizado, aplanado, com depleção de mucina ou com zonas de descolamento em relação à membrana basal
Epitélio vacuolizado, aplanado, com depleção de mucina ou com zonas de descolamento em relação à membrana basal	Lâmina própria com um infiltrado de mistura de células, com predomínio dos linfócitos
Aumento do número de células plasmáticas, mastócitos, neutrófilos e eosinófilos	Ausência de distorção das criptas
Ausência de distorção das criptas	

O uso de hematoxilina-eosina é habitualmente suficiente para a identificação das características típicas de cada uma das entidades, contudo poderá ser necessário recorrer ao Tricrômio de Masson ou marcação imunológica com Tenascina para os casos *borderline* de CC ou até à marcação imunológica dos linfócitos CD3⁺ nos doentes com CL.^{41,53,54}

Pelo surgimento de casos em que a histologia não inclui todos os elementos estabelecidos para o diagnóstico definitivo entre CC e CL, estes foram classificados como variantes de CM. Exemplos disso são a CM incompleta, CM não específica e CL paucicelular. Outras mais incomuns são a CM de células gigantes, CC pseudomembranosa, CL criptal e CM com inflamação granulomatosa.^{41,49,52}

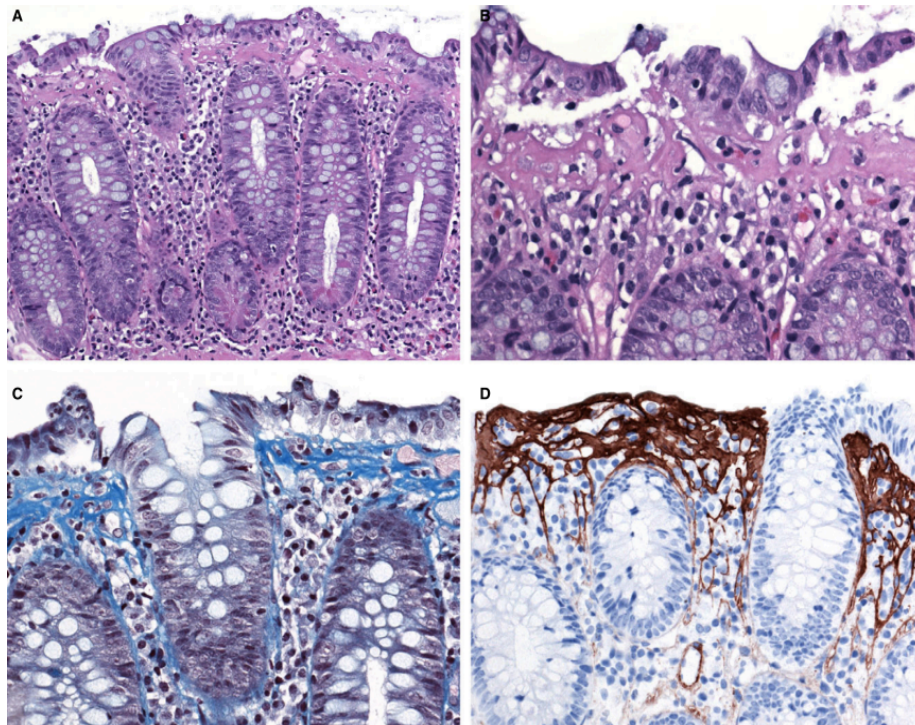


Figura 5- **A.** Aumento da espessura da banda de colagénio, com aumento de celularidade na lâmina própria. **B.** Imagem aumentada com a visualização de vasos e células inflamatórias na matriz de colagénio. **C.** Coloração com Tricrômio de Masson **D.** Coloração com Tenascina para realce das características histológicas típicas da **Colite Collagenosa**

Langner C. *et al.* (2015)⁴⁹

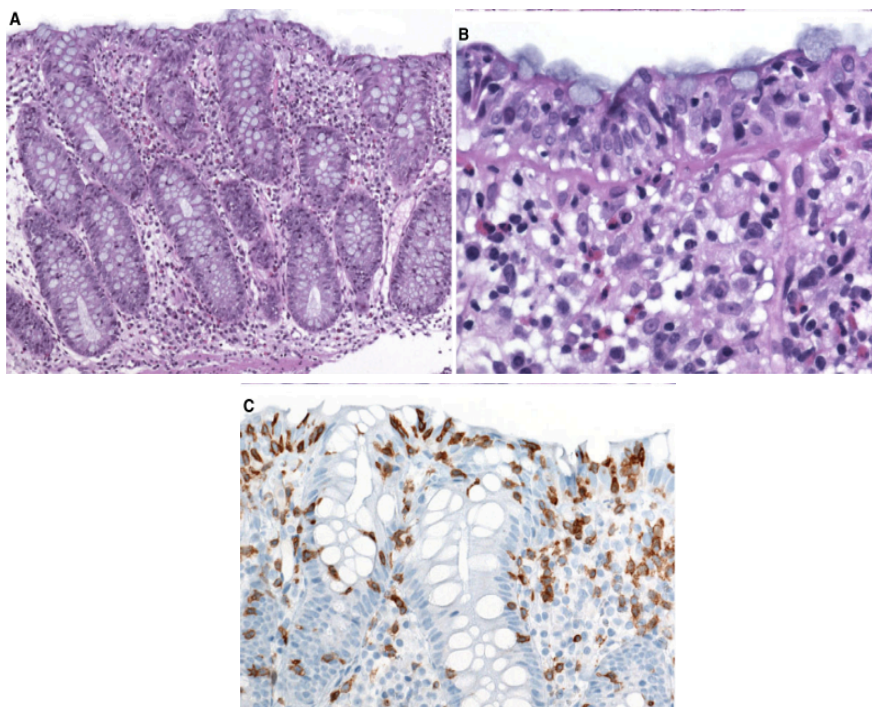


Figura 6- **A. Colite Linfocítica** com o aumento de linfócitos intraepiteliais e aumento da celularidade na lâmina própria. **B.** Aumento da imagem com visualização da vacuolização e depleção de mucina. **C.** Marcação imunológico dos linfócitos CD3⁺.

Langner C. *et al.* (2015)⁴⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quando um doente apresenta diarreia crónica não sanguinolenta, devemos tentar caracterizar o mecanismo da sua formação e défices eletrolíticos e nutricionais que possam estar associados, de forma a eliminar determinadas hipóteses diagnósticas e dirigir a sua correta investigação. São várias as patologias que devemos excluir numa fase inicial, nomeadamente causas infecciosas por bactérias ou parasitas; causas endócrinas como o Hipertireoidismo; a Doença Celíaca como distúrbio de absorção; causas inflamatórias como a DII ou até funcionais como o SCI. Além disso, o uso de determinados fármacos poderá também ser importante para o esclarecimento do diagnóstico destes doentes. Para isso, a avaliação laboratorial consiste na realização de hemograma e ionograma, determinação dos parâmetros inflamatórios, função tiroideia e anticorpos específicos, coproculturas e consoante os resultados, a realização de colonoscopia e biópsias.

O diagnóstico de SCI com predomínio de diarreia ou de diarreia funcional poderá ser confundido com a CM devido à presença da diarreia aquosa crónica, não sanguinolenta e dor abdominal que por vezes acompanha este quadro.^{8,55,56} Não obstante, o elemento diferenciador entre estas duas entidades é a presença de diarreia noturna nos doentes com CM, caso raro na SCI, além das características histológicas das biópsias efetuadas, que corroboram o seu diagnóstico. Assim, nas situações em que os doentes são diagnosticados com SCI, não se deverá confiar exclusivamente nos critérios estabelecidos, e se a terapêutica não surte o efeito esperado, dever-se-á ponderar a realização de colonoscopia com biópsia para descartar a hipótese de CM.^{12,55-57} Um fenómeno de *overlap* entre a CM e o SCI também pode ser encontrado, na medida em que, poderá existir uma correlação entre a patogénese destas e alguns doentes partilham critérios diagnósticos de ambas as patologias.^{8,43,55,57}

Relativamente às DII, existem alguns casos descritos de doentes inicialmente diagnosticados com CC que posteriormente desenvolveram CU e DC.⁵⁸

TERAPÊUTICA

Tendo em conta que não existem dados que apontem para diferenças entre os resultados obtidos após início da terapêutica entre doentes com CC e CL, estas entidades são tratadas de igual forma.^{59,60} Nos casos ligeiros de CM, a resolução é habitualmente espontânea, passando o seu tratamento apenas por evicção dos fatores de risco associados à CM, como o tabaco e fármacos indutores/potenciadores da doença.³⁷

▪ INDUÇÃO DA REMISSÃO

Para que a patologia seja considerada em remissão, podem utilizar-se essencialmente quatro parâmetros: a frequência de dejeções (< 3) e o número de dejeções aquosas (< 1) diárias, a resposta histológica e o impacto na qualidade de vida.⁶¹

O tratamento de 1ª linha nos doentes com CM ativa é o budesonido oral, 9mg/dia, durante 6 a 8 semanas. O risco de efeitos adversos é baixo e após este período, um terço dos doentes pode ficar em remissão durante longos períodos, sem terapêutica de manutenção. Todavia, face ao seu elevado custo e contexto sócio-económico em que o doente se encontra, poderá ser necessário recorrer a alternativas.^{11,12,62-66}

A mesalazina foi uma das opções estudadas, não demonstrando um benefício claro, apesar da sua ampla utilização por médicos especialistas.¹¹ Assim, a terapêutica com mesalazina deverá ser feita condicionalmente, quando o budesonido não está disponível. Além disso, apesar da MAB poder ser uma das explicações para a patogénese da CM, o uso de colestiramina e mesalazina em associação, comparada com apenas mesalazina não aparente trazer um benefício adicional, podendo até, em doentes polimedicados, interferir com a ação de outros fármacos.^{11,62,63}

Outro fármaco estudado foi o salicilato de bismuto. Este, mesmo tendo melhores resultados do que o não tratamento, pela possibilidade de efeitos adversos a longo prazo (toxicidade), está apenas recomendado em casos excecionais. Por outro lado, devido às características intrínsecas do budesonido como corticóide, a prednisolona também poderia ser um bom substituto. Contudo, os efeitos adversos associados e o maior risco de recorrência após a sua toma são fatores preponderantes na decisão e devem ser ponderados individualmente.^{11,62,63,67} No Japão, como o budesonido oral está indisponível, o tratamento é habitualmente realizado com prednisolona.³⁷

Como terapêuticas alternativas estão excluídas a *Boswellia serrata*, probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifido-bacterium animalis* e espécies de *lactis*) e metotrexato por presença de efeitos adversos, sem melhoria dos sintomas nem qualquer resposta histológica. Os antibióticos apesar de referidos como possíveis indutores de remissão, os estudos não providenciam evidência de qualidade para serem recomendados.^{11,12,63}

Nos casos refratários à terapêutica, após exclusão de incumprimento terapêutico e de outras causas para a explicação dos sintomas, nomeadamente alergias ou intolerâncias alimentares, temos algumas armas terapêuticas às quais podemos recorrer.⁶⁸ A azatioprina

pode ser usada em doentes dependentes de corticóides ou refratários a estes, com a ressalva de existirem efeitos adversos não desprezíveis. Os dados relativos ao uso de fármacos anti-TNF α (infliximab, adalimumab) em doentes refratários à terapêutica com budesonido e imunomoduladores são escassos. Existem alguns casos reportados, com algum benefício mas são necessários estudos prospetivos para confirmar a sua eficácia.⁶⁹ Quando a CM é severa e na ausência de outras alternativas, esta poderá ser a única terapêutica eficaz. Como última instância, há a possibilidade de recorrer a uma intervenção cirúrgica como uma colectomia subtotal ou ileostomia.^{11,12}

No sentido de diminuir o número de dejeções diárias nos doentes em que a doença tem um elevado impacto no seu quotidiano e qualidade de vida, poderá considera-se a toma de agentes antidiarreicos (AA) como a loperamida. Não existem dados que apoiem qualquer tipo de interferência na inflamação da mucosa e por isso, não têm um papel relevante na remissão da CM.^{11,12}

▪ MANUTENÇÃO

Em caso de recaída clínica, isto é, 3 ou mais dejeções diárias durante pelo menos 4 dias consecutivos, o reinício do budesonido, 6mg/dia durante 6 meses ou 3mg/dia durante 12 meses demonstra resultados similares.⁶¹ Visto tratar-se de uma terapêutica prolongada com um corticóide, o risco de perda de massa óssea existe e como tal, medidas deverão ser tomadas no sentido da prevenção da osteoporose e sua detecção e tratamento precoce. Para além disso, após a terapêutica com budesonido ser descontinuada, existe um elevado risco de recaída.^{11,62,63,65–67,70}

PROGNÓSTICO

O curso da doença é habitualmente benigno, tratando-se na maioria dos casos de um período de doença ativa único e que desaparece por si só, com evicção de fatores de risco. Não obstante, em alguns dos casos poderá ter um curso intermitente ou até contínuo/crónico.

O risco para o desenvolvimento de cancro colo-retal ou adenomas nos doentes com CM não está aumentado, ao contrário do que seria de esperar pela condição inflamatória crónica subjacente (tal como acontece nas DII). Pode até haver uma diminuição destes a longo prazo, segundo uma teoria de “vigilância imunológica” baseada na presença dos linfócitos intraepiteliais que reconhecem e eliminam células tumorais. Além disso, a

terapêutica com budesonido em modelos de rato com neoplasia do pulmão levou à sua diminuição por inibição de enzimas envolvidas na sua gênese. Apesar de ainda não existirem estudos utilizando modelos de cancro colo-retal, poderá ser uma via de quimioprevenção a investigar.^{71,72}

Algoritmo Terapêutico da Colite Microscópica

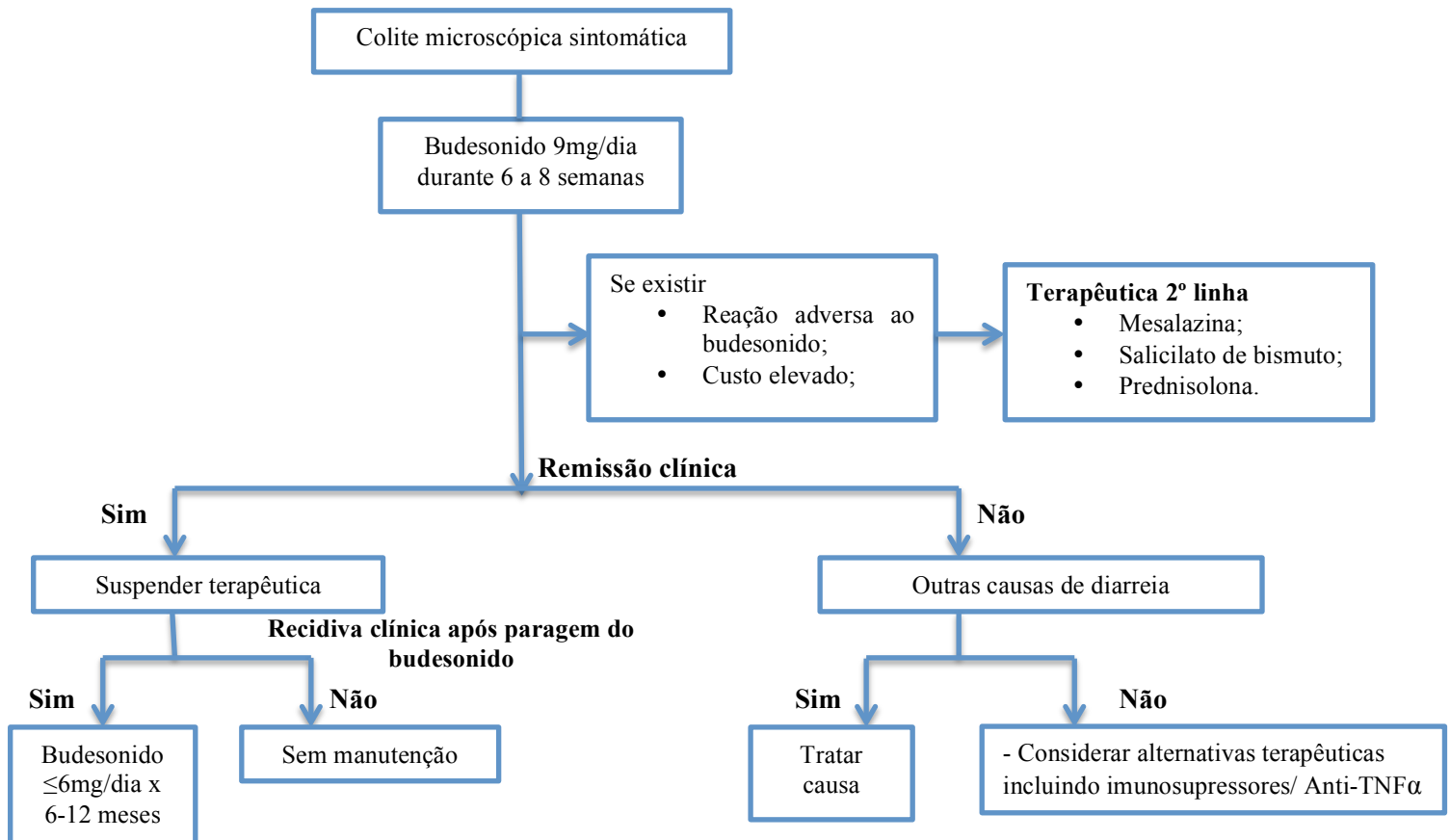


Figura 7- Algoritmo da terapêutica de indução de remissão e manutenção na Colite Microscópica. Adaptado de American Gastroenterological Association Institute (2016)⁶²

CONCLUSÃO

A CM é uma causa de diarreia crônica aquosa não sanguinolenta cada vez mais frequente, especialmente nas faixas etárias avançadas. É importante que os médicos estejam alerta para esta patologia, já que muitos casos são sub-diagnosticados ou confundidos com SCI.

O seu correto diagnóstico está dependente da realização de biópsias na colonoscopia e respetiva avaliação histológica com descrição das características patognomónicas de CC e CL. Existem casos de indivíduos com diferentes características histológicas ao longo do tempo, levando a diagnósticos imprecisos e incompletos. Assim, se a CM é considerada apenas uma doença com diferentes expressões ou várias doenças, é uma questão ainda pouco esclarecida.¹²

Não existem ainda biomarcadores fidedignos que nos possam auxiliar no diagnóstico e no *follow-up* dos doentes em fase ativa de doença. São necessários mais estudos genéticos e epidemiológicos no sentido de encontrar ou confirmar a existência de fatores que possam interferir ou até estar na origem da CM, além de um aprofundamento do conhecimento sobre a sua patogénese, com o intuito de criar novos alvos terapêuticos. A própria ação de determinados fármacos como génese de doença deverá ser esclarecida com maior rigor.

Atualmente, o budesonido é o fármaco mais eficaz na indução da remissão e manutenção da CM, existindo também outras opções, com menores resultados, caso indisponível. O prognóstico, na maioria dos doentes é bom, conseguindo a remissão da doença a longo prazo em mais de metade dos casos.

Para os casos refratários ou intolerantes ao budesonido, ainda não existem alternativas devidamente estudadas. O efeito positivo da terapêutica com anti-TNF α nesta patologia deverá ser corroborado em estudos de qualidade, tal como já acontece nas DII.

Além disso, o conceito da CM começa a expandir-se para outras patologias análogas, que surgem em outros locais do trato gastrointestinal, como o estômago e o intestino delgado. Assim, os médicos especialistas devem estar alerta para o aparecimento de uma doença gastrointestinal “microscópica”, mesmo nesses locais.³⁷

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer à Dra. Paula Moura dos Santos pelo papel fulcral na minha formação enquanto assistente, inculcando-nos os valores e princípios mais preciosos num médico e que estão aparentemente esquecidos nas gerações mais novas. Agradeço também todo o apoio e confiança ao longo destes meses e todas as correções e esclarecimentos que tornaram esta revisão possível.

Além disso, agradeço à minha família, sempre paciente nas longas horas de distância que nos separam e perseverante no meu trabalho.

Um muito obrigado aos meus amigos, que acompanharam de perto esta jornada e me auxiliaram a trilhar os caminhos certos nos momentos mais difíceis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nyhlin, N., Bohr, J., Eriksson, S. & Tysk, C. Microscopic colitis: A common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19:181–186.
2. Temmerman, F. & Baert, F. Collagenous and Lymphocytic Colitis: Systematic Review and Update of the Literature. *Dig. Dis.* 2010; 27:137–145.
3. Pardi, D. S. Microscopic colitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 614–617.
4. Nielsen, O. H., Vainer, B. & Muckadell, P. O. B. S. De. Microscopic colitis: A missed diagnosis? *Lancet.* 2004; 364: 2055–2057.
5. Pardi, D. S. & Kelly, C. P. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1155–1165.
6. Farrukh, A. & Mayberry, J. F. Microscopic colitis: A review. *Color. Dis.* 2014; 16: 957–964.
7. Vigren, L., Olesen, M., Benoni, C., Sjoberg, K. Are collagenous and lymphocytic colitis different aspects of the same disease? *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1448–1453.
8. Madisch, A., Bethke, B., Stolte, M. & Miehke, S. Is there an association of microscopic colitis and irritable bowel syndrome A-subgroup analysis of placebo control-trials. *Wjg-11-6409.* 2005; 11: 100023.
9. Villanueva, M. S. & Alimi, Y. Microscopic Colitis (Lymphocytic and Collagenous), Eosinophilic Colitis, and Celiac Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2015; 28:118–126.
10. Olesen, M., Eriksson, S., Bohr, J., Järnerot, G. & Tysk, C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut.* 2004; 53: 346–350.
11. Fernández-Bañares, F., Casanova, M.J., Arguedas, Y., Beltrán, B., Busquets, D., Fernández, J.M. *et al.* Current concepts on microscopic colitis: Evidence-based statements and recommendations of the Spanish microscopic colitis group. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 400–426.
12. Münch, A., Aust, D., Bohr, J., Bonderup, O., Fernández-Bañares, F., Hjortswang, H. *et al.* Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: Statements of the European Microscopic Colitis Group. *J. Crohn's Colitis.* 2012; 6: 932–945.
13. Ingle, S. B., Adgaonkar, B. D. & Ingle, C. R. H. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014; 5: 48–

- 53.
14. Vigren, L., Olesen, M., Benoni, C. & Sjöberg, K. An epidemiological study of collagenous colitis in Southern Sweden from 2001-2010. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 2821–2826.
15. Fumery, M., Kohut, M., Corinne, G.R., Duhamel, A., Brazier, F., Thelu, F. *et al.* Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. *Dig. Dis. Sci.* 2016.
16. O'Toole, A. Optimal management of collagenous colitis: A review. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 31–39.
17. Ohlsson, B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Ther. Adv Gastroenterol.* 2015; 8: 37–47.
18. Verhaegh, B. P. M., Daisy, M.A.E.J, Driessen, A., Zeegers, M., Keszthelyi, D., Masclee, A. *et al.* Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47: 30–36.
19. Guagnozzi, D. & Lucendo, A. J. Advances in knowledge on microscopic colitis: From bench to bedside. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015; 107: 98–108.
20. Larsson, J., Sonestedt, E., Ohlsson, B., Manjer, J. & Sjöberg, K. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *Nat. Publ. Gr.* 2016; 1–9.
21. Yen, E., Patel, A. Microscopic colitis: An updated review. *Inflamm. Bowel Dis. Monit.* 2013; 14: 12–17.
22. Guagnozzi, D., Lucendo, A., Angueira, T., González-Castillo, S. & Ténias, J.M. Drug consumption and additional risk factors associated with microscopic colitis: Case-control study. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015; 107: 347–353.
23. Yen, E. F. & Pardi, D. S. Non-IBD colitides (eosinophilic, microscopic). *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012; 26: 611–622.
24. Barta, Z., Mekkel, G., Csípo, I., Tóth, L., Szakáll, S., Szabó, G. *et al.* Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 1351–1355.
25. Pisani, L. F., Tontini, G. E., Vecchi, M. & Pastorelli, L. Microscopic Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22: 450–458.
26. Roth, B., Gustafsson, R. J. & Ohlsson, B. Auto-Antibodies and Their Association with Clinical Findings in Women Diagnosed with Microscopic Colitis. *PLoS One*; 2013; 8.

27. Holstein, A., Burmeister, J., Plaschke, A., Rosemeir, D., Widjaja, A. & Egberts, E.H. Autoantibody profiles in microscopic colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 1016–1020.
28. Günaltay, S., Kumawat, A.K., Nyhlin, N., Bohr, J., Tysk, C., Hultgren, O. *et al.* Enhanced levels of chemokines and their receptors in the colon of microscopic colitis patients indicate mixed immune cell recruitment. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015.
29. Park, E., Park, Y.S., Park, D.R., Jung, S.A., Han, D.S., Jang, B.I. *et al.* Cytokine expression of microscopic colitis including interleukin-17. *Gut Liver.* 2015; 9: 381–387.
30. Bohr, J., Nordefelth, R., Jarnerot, G. & Tysk, C. Yersinia species in collagenous colitis: a serologic study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 711–714.
31. Caporaso, N., Savarese, M., Paduano, A. Collagenous Colitis associated with *Clostridium Difficile*: A cause effect?. *J. Food Compos. Anal.* 2014; 40: 357–74.
32. Daferera, N., Kumawat, A.K., Hultgren-Hornquist, E., Ignatova, S., Strom, M. & Munch, A. Fecal stream diversion and mucosal cytokine levels in collagenous colitis: A case report. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 6065–6071.
33. Fischer, H., Holst E., Karlsson, F. Altered microbiota in microscopic colitis. *Gut.* 2015; 1184–1185.
34. Verhaegh, B. P. M., Pierik, M. J. & Jonkers, D. M. A. E. Editorial: additional evidence for drug-induced microscopic colitis - authors' reply. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 1344–1345.
35. Cotter, T. G. & Pardi, D. S. Editorial: Additional evidence for drug-induced microscopic colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 1343–1344.
36. Verhaegh, B. P. M., Vries, F., Masclee, A.A.M., Keshavarzian, A., Boer, A., Souverein, P.C. *et al.* High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43:1004–1013.
37. Okamoto, R., Negi, M., Tomii, S., Eishi, Y. & Watanabe, M. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin. J. Gastroenterol* 2016; 9: 169–174.
38. Park, T., Cave, D. & Marshall, C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 8903–8911.
39. Gunther, U., Schuppan, D., Bauer, M., Matthes, H., Stallmach, A., Schmitt-Graff, A. *et al.* Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I

- and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol.* 1999; 155: 493–503.
40. Salas, A., Fernández-Bañares, F., Casals, J., González, C., Tarroch, X., Forcada, P. *et al.* Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology.* 2003; 43: 48–54.
41. Bohr, J., Wickbom, A., Hegedus, A., Nyhlin, N., Hultgren, E., Hornquist, E. *et al.* Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 273–84.
42. Pardi, D. S. & Kelly, C. P. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1155–1165.
43. Koskela, R. M., Niemelä, S. E., Karttunen, T. J. & Lehtola, J. K. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 837–45.
44. Olesen, M., Eriksson, S., Bohr, J., Järnerot, G. & Tysk, C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut.* 2004; 53: 536–541.
45. Vigren, L., Tysk, C., Strom, M., Kilander, A.F., Hjortswang, H., Bohr, J. *et al.* Celiac disease and other autoimmune diseases in patients with collagenous colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48: 944–950.
46. Arim, U., Wex, T., Ganzert, C., Shultz, C. & Marfertheiner, P. Faecal calprotectin: Useful for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome? *J. Crohn's Colitis.* 2011; 5: S56.
47. Larsson, J. K., Sjöberg, K., Vigren, L., Benoni, C., Toth, E. & Olesen, M. Chronic non-bloody diarrhoea: a prospective study in Malmö, Sweden, with focus on microscopic colitis. *BMC Res. Notes.* 2014; 7: 236.
48. Bickston, S. J. Endoscopic Evaluation of Microscopic Colitis. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y).* 2015; 11: 262–264.
49. Langner, C., Aust, D., Enzari, A., Villanacci, V., Becheanu, G., Miehke, S. *et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology.* 2015; 66: 613–626.
50. Park, H. S., Han, D. S., Ro, Y., Eun, C. S. & Yoo, K. S. Does lymphocytic colitis always present with normal endoscopic findings? *Gut Liver.* 2015; 9: 197–201.
51. Crocetti, E., Beyers, W. & Çok, F. Shedding light on the dark side of identity: Introduction to the special issue. *J. Adolesc.* 2016; 47: 104–108.

52. Warren, B. F., Edwards, C. M. & Travis, S. P. L. Microscopic colitis: Classification and terminology. *Histopathology*. 2002; 40: 374–376.
53. Fiehn, A. M. K., Engel, U., Holck, S., Munck, L. K. & Engel, P. J. H. CD3 immunohistochemical staining in diagnosis of lymphocytic colitis. *Hum. Pathol.* 2016; 48: 25–31.
54. Fiehn, A.-M. K. Kristensson, M., Engel, U., Munck, L.K., Holck, S., Engel, P.J.H. Automated image analysis in the study of collagenous colitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 89–95.
55. Limsui, D., Pardi, D.S., Camilleri, M., Loftus Jr., E.V., Kammer, P., Tremaine, W. *et al.* Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 175–181.
56. Simsek, Z., Tuncer, N.C., Alagozlu, H., Karaahmet, F., Coban, S. & Dursun, A. Two gastrointestinal conditions with similar symptoms and endoscopic appearance: Irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Turkish J. Med. Sci.* 2015; 45: 393–397.
57. Guagnozzi, D., Arias, Á. & Lucendo, A. J. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 851–862.
58. Haque, M. & Florin, T. Progression of ulcerative colitis to collagenous colitis: Chance, evolution or association? [7]. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1321.
59. Saito, T. & Sadoshima, J. *HHS Public Access*. 2016; 116: 1477–1490.
60. Nguyen, G. C., Smalley, W. E., Vege, S. S. & Carrasco-Labra, A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology*. 2016; 150: 242–246.
61. Hjortswang, H., Tysk, C., Bohr, J., Benoni, C., Kilander, A., Larsson, L., *et al.* Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 1875–1881.
62. Nguyen, G. C., Smalley, W. E., Vege, S. S. & Carrasco-Labra, A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology*. 2016; 150: 242–246.
63. Chande, N., MacDonald, J. K. & McDonald, J. W. D. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 235–41, 242.

64. Baert, F., Schmit, A., D'Haens, G., Dedeurwaerdere, F., Louis, E., Cabooter, M., *et al.* Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology*. 2002; 122: 20–5.
65. Miehlke, S., Madisch, A., Voss, C., Morgner, A., Heymer, P., Kuhlisch, E., *et al.* Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 1115–1119.
66. Miehlke, S., Madisch, A., Karimi, D., Wonschik, S., Kuhlisch, E., Beckmann, R., *et al.* Budesonide Is Effective in Treating Lymphocytic Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2092–2100.
67. Gentile, N. M., Abdalla, A.A., Khanna, S., Smyrk, T.C., Tremaine, W.J., Faubion, W.A., *et al.* Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 256–9.
68. Association, A. G. Managing Microscopic Colitis: A Patient Guide. *Gastroenterology*. 2016; 150: 275.
69. Pola, S., Fahmy, M., Evans, E., Tipps, A. & Sandborn, W. J. Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 857–858.
70. Miehlke, S., Madisch, A., Bethke, B., Morgner, A., Kuhlisch, E., Henker, C. *et al.* Oral Budesonide for Maintenance Treatment of Collagenous Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1510–1516.
71. Patel, A. & Yen, E. F. Microscopic Colitis : An Updated Review. 2012.
72. Yen, E. F., Pokhrel, B., Bianchi, L.K., Roy, H.K., Du, K., Patel, A., *et al.* Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 161–169.